

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1938

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

628

PAR

ARDELEANU Marius

Né le 20 septembre 1909, à Beius (Roumanie)

**Contribution à l'étude des angines
survenues chez les porteurs de germes
de bacille diphtérique**

Président : M. Robert DEBRÉ

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Hérold

Chez Victor DEGRANGE
91, rue de Seine
PARIS (6°)

1938

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

ARDELEANU Marius

Né le 20 septembre 1909, à Beius (Roumanie)

**Contribution à l'étude des angines
survenues chez les porteurs de germes
de bacille diphtérique**

Président : M. Robert DEBRÉ

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Hérold

Chez Victor DEGRANGE
91, rue de Seine
PARIS (6°)

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOWSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
Clinique cardiologique	MATHIEU.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	LAUBRY.
	CROUZON.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Et.).	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) .	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOL ..	Obstétrique.

MM

LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chirurgie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.

MM.

HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Obstétrique.
VAUDESCAL ...	Pathologie chirurgicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE ..
AUBERTIN
BRULÉ
CHABROL
DONZELOT
DUVOIR
LIAN
PASTEUR - VAL-
LÉRY-RADOT .
SÉZARY

Clinique médicale.

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
GATELLIER ..
MOURE
QUENU
VELTER

Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE
METZGER
Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

*Qui nous a tant aimé. Trop
faible témoignage de ma recon-
naissance et de ma profonde
affection.*

A MA MÈRE

*Dont l'exemple d'honnêteté,
de dévouement et de sacrifices
sera pour moi un noble héritage.*

*Qu'elle trouve ici l'expression
la plus touchante de mon pro-
fond amour filial.*

A MES FRÈRES ET A MA SŒUR

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRÉ
Professeur de Clinique Médicale Infantile
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Respectueux hommage de
reconnaissance pour le grand
honneur qu'il a bien voulu nous
témoigner en acceptant la prési-
dence de notre thèse.*

A MON MAÎTRE, LE DOCTEUR PARAF
Médecin de l'Hôpital de Bicêtre

A qui je dois l'idée de ce travail.

*Qu'il trouve ici l'expression de
ma profonde et respectueuse
reconnaissance.*

A P. BOULENGER
Interne des Hôpitaux

Qui m'a guidé dans mon travail.

Je lui garde ma vive reconnaissance.

INTRODUCTION

C'est dans la période qui a suivi la découverte du bacille diphtérique, qu'on a attribué à celui-ci toutes les angines au cours desquelles le prélèvement mettait en évidence le bacille de Klebs-Löffler.

Entre autres, DIEULAFOY a élargi le cadre des angines diphtériques en qualifiant d'angines diphtériques de forme atypique un grand nombre d'angines pultacées, cryptiques, érythémateuses.

A côté de l'angine diphtérique classique caractérisée localement par la production de fausses membranes et à distance par l'apparition de phénomènes toxiques plus ou moins marqués, on peut observer des angines dont la symptomatologie est complètement différente. Ces angines semblent d'ordre banal et c'est l'examen de laboratoire seul qui permet d'en affirmer la nature. L'absence de la membrane fibrineuse, l'absence des signes généraux propres à l'intoxication löfflérienne a fait qu'on les a appelées angines diphtériques frustes, larvées ou abortives.

Mais la fréquence des formes frustes de la diphtérie n'est pas admise par tous. Certains auteurs la considèrent comme tout à fait exceptionnelle. M. le Professeur MARFAN qui a dirigé pendant sept années le pavillon de la diphtérie à l'Hôpital des Enfants-Malades, a écrit dans ses belles leçons cliniques :

« En présence d'une angine rouge, on peut sans scru-

pules écarter la diphtérie... D'angine, présentant les caractères que nous venons d'assigner à l'angine pultacée, nous n'en avons pas rencontrée qui fût de nature diphtérique... »

Deux découvertes surtout ont éclairé la question d'un nouveau jour. En effet on a constaté qu'il existe des individus sains mais qui peuvent être porteurs de germes au niveau de leur pharynx ; d'autre part certains sujets présentent dans leurs humeurs une immunité naturelle qui est démontrée par l'intradermoréaction de Schick et l'étude du pouvoir antitoxique de leur sérum.

Dans la présente étude nous nous proposons d'étudier les angines chez les porteurs de germes diphtériques. Les observations que nous avons recueillies nous ont permis de constater que la guérison rapide et sans complications de ces angines a démontré que la diphtérie n'était point en cause.

CHAPITRE PREMIER

LES PORTEURS DE GERMES DIPHTÉRIQUES

La question des porteurs de germes diphtériques est contemporaine de la découverte du bacille diphtérique. Cependant, on avait remarqué au cours de simples observations cliniques que certains sujets contractaient la diphtérie au contact d'individus complètement guéris de cette affection. La bactériologie est venue donner l'explication de ces faits. ROUX et JERSIN retrouvent le bacille diphtérique dans la gorge d'un malade 14 jours après la disparition des fausses membranes. LOEFFLER le décèle après 3 semaines. Puis grâce au développement des examens bactériologiques, on s'aperçoit que des individus vivant au contact des diphtériques peuvent héberger sans dommage pour eux-mêmes des bacilles de Loeffler virulents, et transmettre l'affection à leur entourage. C'est à la lumière de ces constatations bientôt facilitées par l'étude de la réaction de Schick qu'on put pénétrer plus intimement le mécanisme de certaines épidémies en même temps que celui de l'immunité.

Comme on sait, les porteurs de bacilles diphtériques sont des individus, qui sans présenter de diphtérie clinique hébergent cependant dans leurs voies respiratoires

supérieures des bacilles de Loeffler. Cette notion étant bien connue, encore faut-il faire une distinction parmi ces porteurs de germes. Les uns en effet sont ceux chez qui au cours d'une angine, d'un croup, d'un coryza, d'une adénoïte diphtérique unensemencement révèle la présence de bacilles de Loeffler dans leur rhino-pharynx. Ce sont des porteurs convalescents. Au contraire, certains sujets ayant séjourné au contact des malades peuvent, sans avoir contracté de diphtérie clinique porter néanmoins du bacille de Loeffler qu'un ensemencement fortuit permettra de déceler. On conçoit donc, tout l'intérêt qu'il y a à connaître l'existence de ces porteurs sains, qui justement à la faveur de leur bon état de santé n'éveillent aucune méfiance de la part de leur entourage et n'en sont de ce fait que plus dangereux.

La réaction de Schick est un complément indispensable de l'examen des porteurs de germes. On sait que cette réaction permet par une technique extrêmement simple de classer les individus suivant leur réceptivité ou leur immunité vis-à-vis de la diphtérie. Or dans la majorité des cas le Schick se montre négatif, tout au moins chez les porteurs convalescents. Cette immunité dont jouissent des individus hébergeant par ailleurs dans leur rhino-pharynx des bacilles diphtériques virulents s'explique facilement. Si les porteurs convalescents ont un Schick négatif ils le doivent soit à l'infection diphtérique elle-même, soit à la présence de l'action du sérum.

Pour expliquer la négativité du Schick, des porteurs sains, on en est réduit à supposer que ces sujets ont bénéficié d'un processus d'immunisation spontanée occulte acquise au contact des malades, processus dont toute l'importance a été bien mise en valeur par les travaux de LEREBoullet et JOANNON. Ainsi si le plus souvent les por-

teurs de germes sont, au point de vue social dangereux en tant qu'agents de dissémination de la diphtérie, ils trouvent du fait qu'ils hébergent des bacilles une raison de s'immuniser spontanément.

En somme, on peut donc dire, qu'un porteur de germes diphtériques est un individu répondant à deux conditions :

- a) l'absence de diphtérie clinique, et,
- b) la présence de bacilles diphtériques dans leur rhinopharynx.

Nous avons vu ce qu'il fallait penser de la première condition, étudions maintenant le bacille diphtérique.

Il est classique de distinguer d'après ses dimensions trois types de bacilles de Loeffler : long, court et moyen.

Les formes longues sont relativement peu fréquentes chez les porteurs de germes ; quant aux courtes, elles sont considérées le plus souvent comme non pathogènes.

Le bacille diphtérique présente à ses extrémités des granulations jouissant d'affinités colorantes spéciales pour le bleu de méthylène ; ce sont les corpuscules métachromatiques de Babes. Enfin, le plus souvent, il tue le cobaye en 24 à 72 heures, avec des lésions caractéristiques, ou peut servir à provoquer chez cet animal une réaction de Schick.

Cependant l'existence de bacilles pseudo-diphtériques vient encore compliquer le problème déjà si délicat des porteurs de germes.

Cette question est en effet une des plus controversées de la bactériologie. Déjà LOEFFLER avait remarqué que beaucoup d'individus sains hébergeaient un bacille dont les caractères morphologiques étaient très voisins de ceux du bacille qu'il avait décrit. Mais tandis que Roux qui, lui aussi, avait constaté l'existence de ce microbe le consi-

dérail comme un bacille diphtérique de virulence atténuée, LOEFFLER au contraire en faisait un bacille distinct.

Actuellement la plupart des bactériologistes considèrent qu'à côté du bacille diphtérique vrai, on peut observer surtout deux espèces de bacilles diphtérimorphes.

L'un, le bacille d'Hofmann, encore appelé le corynebactérium commun que l'on rencontre fréquemment dans le cavum des enfants. L'autre, le corynebactérium cutis qui siège rarement dans la gorge et que l'on voit surtout au niveau des téguments et des fosses nasales.

Au point de vue pratique, l'essentiel est de pouvoir distinguer le bacille dit pseudo-diphtérique du bacille diphtérique vrai, capable seul de transmettre l'affection.

Or, malgré l'apparente analogie de ces microbes on a pu donner des caractères distinctifs qui permettent d'en faire la différenciation.

Nous donnons quelques notions relatives au diagnostic bactériologique.

Tout d'abord les bacilles pseudo-diphtériques se présentent le plus souvent sous des formes courtes. Le bacille diphtérique vrai prend le Gram, mais au contraire du bacille d'Hoffmann, il ne résiste pas très longtemps à l'action de l'alcool absolu, et ce fait, facile à mettre en évidence constitue un caractère différentiel de premier ordre.

La culture en milieu sucré est aussi d'un grand secours. On sait que le bacille diphtérique vrai fait fermenter seulement le glucose et faiblement la saccharose.

Le bacille d'Hoffmann ne fait fermenter aucun sucre.

COSTA, TROISIER et DAUVERGNE utilisant ces réactions différentes vis-à-vis des milieux sucrés ont préconisé une technique relativement simple pour les mettre en évidence. Ils emploient un milieu spécial composé de sérum glucosé, tournesolé, additionné d'acide sulfurique.

Au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures de culture, on peut voir le bacille diphtérique vrai manifester sa présence par des colonies rouges, tandis que les diphtérimorphes se reconnaissent sous l'aspect de colonies bleues.

L'étude de l'anaérobiose peut du reste compléter un diagnostic hésitant. Tandis que le diphtérimorphe est rigoureusement aérobie, le bacille de LOEFFLER est anaérobie facultatif, c'est-à-dire qu'il pousse aisément dans la profondeur d'un tube de Veillon.

Enfin il est un caractère très important : c'est l'inoculation au cobaye. Alors que les bacilles diphtérimorphes se montrent dépourvus de pouvoir pathogène, le bacille diphtérique vrai est le plus souvent virulent pour le cobaye.

Le bacille diphtérique peut persister dans la gorge très longtemps sans diminuer de virulence. LANGERON cite le cas d'un enfant qui quatre ans après la guérison de sa diphtérie continuait à héberger des bacilles virulents pour le cobaye.

Les corpuscules de Babès dans lesquels on avait espéré trouver un caractère distinctif, ne sont en réalité d'aucun secours puisqu'on les observe aussi bien dans les bacilles diphtérimorphes que dans les bacilles diphtériques vrais.

En résumé, nous possédons un certain nombre de caractères susceptibles de nous aider dans l'identification du bacille observé. On pourra établir un diagnostic différentiel d'après :

les caractères de décoloration par l'alcool absolu,
l'étude des milieux sucrés,
l'étude de l'anaérobiose.

Mais l'identification du bacille n'est que le premier

terme de son étude et on devra la compléter par le contrôle de sa virulence pour le cobaye.

Ainsi la conception ancienne des porteurs de germes s'est précisée du fait de l'amélioration de la technique bactériologique et surtout grâce à l'introduction dans la biologie d'un nouveau procédé d'examen, la réaction de Schick.

CHAPITRE II

RÉACTION DE SCHICK. — EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE

D'après les données classiques, on peut classer les individus en deux catégories bien distinctes, selon leur immunité humorale. TROUSSEAU dès 1828 et PETER en 1859, par deux expériences célèbres furent les premiers à signaler l'existence de l'immunité anti-diphtérique. Mais c'est SCHICK qui, en 1913, trouva « une intra-dermoréaction spécifique pour l'homme ».

Toute réaction positive témoigne de la présence dans l'organisme d'une quantité d'antitoxine inférieure à la dose nécessaire pour ne pas contracter la diphtérie ou même l'absence de cette antitoxine : tout Schick positif chez un sujet indique que le sujet est réceptif à la maladie.

Une réaction négative au contraire implique la présence d'une quantité d'antitoxine supérieure au moins à $1/30^{\circ}$ d'unité antitoxique, c'est-à-dire à la dose minima nécessaire pour ne pas prendre la maladie : tout Schick négatif chez un sujet est l'indication que ce sujet est réfractaire à l'infection diphtérique tout au moins aux contaminations ordinaires.

Un sujet dont la réponse négative à l'épreuve de Schick prouve l'immunité humorale peut-il contracter la diphtérie ? Les angines löfflériennes se manifestent par des symptômes locaux et généraux de gravité excessivement variables. De fait, la gamme des phénomènes morbides peut s'étendre de la forme hypertoxique à la forme bénigne dont les caractères locaux sont formellement accusés, la température peu élevée et la guérison rapide.

Dans leurs considérations sur la réaction de Schick, différents auteurs signalent cependant une faible proportion d'angines diphtériques bénignes chez des hommes montrant un Schick négatif.

Pour expliquer ces diphtéries deux hypothèses peuvent être envisagées : ou bien la correspondance classiquement admise- entre la négativité de la réaction et l'existence du taux d'antitoxine humorale au moins égale à $1/30^{\circ}$ d'unité se trouve parfois en défaut. Ou bien l'immunité antitoxique, suffisante à l'époque où a été pratiquée l'intradermoréaction subit par la suite un fléchissement, fléchissement qui théoriquement du moins doit se produire d'autant plus facilement que le taux antitoxique humoral dépassait d'une plus faible quantité le chiffre minimum d'un trentième d'unité.

Le défaut possible de concordance entre le sens de la réaction et la valeur antitoxique des humeurs a été déjà mis en cause par plusieurs auteurs. On peut donc affirmer que la limite de négativité de la réaction de Schick pratiquée suivant les données classiques ne correspond pas toujours à un taux antitoxique d'un trentième d'unité et qu'elle peut répondre à des taux notablement inférieurs. De cette notion on en conclut qu'il serait nécessaire de relever le seuil de négativité de la réaction, c'est-à-dire qu'il y aurait avantage dans la technique de la ré-

action de Schick à injecter une quantité de toxine plus forte en utilisant une dilution plus faible. Or, l'Institut Pasteur, depuis 1931, a ramené progressivement de $1/600$ à $1/400$ le taux de la dilution à faire subir à la toxine, stabilisée pour intra-dermoréaction. Ce relèvement de seuil a d'ailleurs pour corollaire immédiat l'augmentation parallèle de la proportion des sujets à réaction positive. P. RENARD a vu le chiffre des réceptifs passer, lors d'une incorporation de quarante à cinquante pour cent, à soixante-dix et quatre-vingts pour cent.

Le fléchissement ultérieur d'une immunité antitoxique primitivement suffisante peut se produire sous diverses influences : le surmenage, ainsi que l'ont montré ZLATOGOREFF et KOSTOREFF, ou même l'adaptation à la vie militaire comme l'ont vu FEUILLE et ses collaborateurs, ou encore le changement de saison signalé par TUBIASZ. L'état de maladie est capable d'entraîner les mêmes conséquences ; si la chose n'a pu être vérifiée par ZOELLER, en ce qui concerne la rougeole, par contre LEREBoullet l'a signalé pour la scarlatine et l'a soupçonné pour la grippe. En tout état de cause les fléchissements immunitaires ainsi constatés paraissent être le plus souvent passagers ; mais ils n'en rendent pas moins possible l'éclosion de la diphtérie.

Pour situer à leur plan exact ces critiques de la réaction de Schick, il reste à se demander quelle est l'importance numérique de ses défaillances. En réalité, celles-ci demeurent assez rares et il serait exagéré d'en conclure à la faillite de la méthode, d'autant plus qu'il suffit d'une modification quantitative dans sa technique pour en resserrer la valeur.

MEERSSEMANN et P. RENARD, proposent de relever le seuil de la réaction de Schick en augmentant la dose de

toxine injectée, de telle manière qu'une réaction négative corresponde non plus à un minimum d'un trentième d'unité mais à un taux supérieur, de l'ordre d'un vingtième d'unité, par exemple. La marge de sécurité ainsi obtenue serait, sauf rarissimes exceptions, suffisante pour que d'une part les discordances disparaissent et que, d'autre part les fléchissements possibles de l'immunité ne puissent abaisser celle-ci au-dessous de l'extrême limite d'un trentième d'unité.

Il est évidemment difficile d'apprécier la fréquence relative des fléchissements immunitaires qui peuvent se produire dans l'avenir des sujets à réaction de Schick négative. Quant au défaut de concordance entre le sens de la réaction et le pouvoir antitoxique des humeurs, P. RENARD estime, d'après ses titrages, qu'il se rencontre chez sept à dix pour cent des sujets à réaction de Schick négative. Par ailleurs le chiffre global des diphtéries observées chez les Schick négatifs demeure, lui aussi, restreint.

EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE

L'examen bactériologique peut-il aider le diagnostic entre angine diphtérique et non-diphtérique ?

Les angines chez les porteurs de bacilles diphtériques se divisent en deux classes. Angines diphtériques et angines non-diphtériques. Dans l'une et l'autre variété elles peuvent être pseudo-membraneuses ou pultacées, généralement à fausses membranes dans le premier groupe, d'ordinaire pultacées dans le deuxième. D'après certains auteurs, la distinction étiologique en serait facile, grâce à l'examen du laboratoire. Dans le premier cas, le prélè-

vement de la gorge fournirait une culture abondante, précoce et à peu près pure de bacille diphtérique. Dans le deuxième, ce microbe serait complètement absent des cultures.

En réalité, cette éventualité est assez rare. Ce qui a été constaté c'est la modification fréquente de la morphologie des bacilles précédemment trouvés. Nous avons rencontré des cas où après avoir trouvé des bacilles longs ou moyens, nous trouvions au moment de l'angine des bacilles courts, ou inversement. D'ailleurs ce fait ne permet aucune conclusion particulière.

Quoi qu'il en soit, si au moment d'une angine quelconque, chez un porteur de germes, l'examen bactériologique montre l'absence de bacille diphtérique, cela facilitera indiscutablement le diagnostic. C'est pourquoi, en présence de toute angine chez un porteur de bacilles, l'ensemencement sera fait immédiatement, même si l'on dispose d'un examen récent.

Dans la majorité des autres cas, l'aspect et l'abondance de la culture ne paraît pas suffisant pour établir un diagnostic.

Chez les enfants porteurs de germes et atteints d'angine érythémateuse et pultacée, certainement non-diphtériques, nous avons parfois obtenu des cultures pures et abondantes de bacilles longs, toxiques pour le cobaye.

S'il est avéré que l'on peut observer des angines diphtériques vraies chez des porteurs de germes, il est non moins certain qu'elles constituent la minorité parmi toutes les autres angines. Aussi paraît-il intéressant de déterminer dans quelle proportion le porteur de germes sain en est-il menacé ?

Le moyen d'arriver à la meilleure approximation est d'étudier d'une façon plus détaillée l'état d'immunité des

humeurs chez les porteurs de germes et la virulence du bacille qu'ils hébergent.

Nous avons vu plus haut que l'état d'immunité des humeurs peut être aisément apprécié par l'intra-dermo-réaction de Schick. Nous avons étudié la technique et noté la critique dont elle est l'objet. Malgré ces critiques la réaction de Schick reste le seul moyen pratique de classer les sujets.

Parmi les porteurs de germes, les résultats trouvés sont un peu différents suivant les cas.

Sur trente-neuf porteurs de bacille diphtérique, J. BENAULT et P.-P. LÉVY trouvent 25 enfants à réaction de Schick négative et 14 à réaction positive.

Sur trente enfants H. MEYER trouve 22 porteurs de germes, dont 12 à réaction de Schick négative et 10 à réaction de Schick positive.

Nous avons trouvé des chiffres un peu différents : sur 34 porteurs de germes nous trouvons 11 réactions positives et 23 négatives.

La première constatation qui s'impose est que parmi les porteurs de germes une proportion importante est naturellement immunisée contre la diphtérie. Cependant il reste une proportion d'enfants non négligeable que l'on peut évaluer à un quart ou même à un tiers et qui est pleinement réceptive.

Après l'appréciation du degré d'immunisation du sujet, le deuxième élément qui est à considérer est la qualité même du bacille diphtérique hébergé par le malade.

A la suite des travaux de S. ROUX et A. JERSON, DEBRÉ et RAMON proposent une technique sûre et commode qui permet d'étudier dès la sortie de l'organisme, dès l'isolement de la culture, ce qu'ils appellent le pouvoir pathogène essentiel, c'est-à-dire les troubles déterminés chez

l'animal d'expérience par le germe seul. On constate alors dans chaque cas, une intime corrélation entre les phénomènes morbides observés chez l'homme atteint de diphtérie et réalisés ensuite sur l'animal d'expérience, en ce sens que des formes graves de diphtérie sont déterminées par des germes doués d'un pouvoir pathogène essentiel particulièrement élevé.

A ce point de vue il existe une différence considérable entre le malade atteint de diphtérie, le convalescent d'angine diphtérique et le porteur sain. Parmi ces porteurs sains on estime à 80 % la proportion de porteurs de germes virulents.

En 1926, le *Medical Research* a publié le résultat d'une enquête sur la virulence des bacilles trouvés chez les porteurs de germes.

a) Sur 892 sujets bien portants, vivant dans l'entourage immédiat de diphtériques, on trouvait 866 porteurs chez qui le germe hébergé était virulent pour le cobaye.

b) Par contre sur 325 porteurs de germes qui n'avaient pas eu de contact connu avec des diphtériques, seuls 49 furent pathogènes pour le cobaye, soit 1/7.

D'autre part, des enquêtes étendues ont été faites au sujet de la contagion respective des diphtériques et des porteurs de germes en dénombrant les cas de diphtérie qu'on pouvait leur attribuer respectivement. Ces enquêtes ont montré que le diphtérique est infiniment plus contagieux que le porteur de germes et ceci dans la proportion de 1 à 13 environ.

Il apparaît donc d'une façon très nette que la grande majorité des porteurs de germes héberge des bacilles virulents.

CHAPITRE III

DIAGNOSTIC CLINIQUE DANS LES ANGINES AIGÜES

Est-il exact de dire que le diagnostic clinique de l'angine diphthérique est impossible et que seul l'examen bactériologique de l'exsudat pharyngé permet de l'établir ?

M. le Professeur MARFAN en arrive sur cette question aux conclusions suivantes :

1°) En ce qui concerne le diagnostic de l'angine diphthérique (sans parler des autres localisations de la diphtérie) lorsque le diagnostic clinique et le diagnostic bactériologique sont établis sur certaines données soigneusement précisées, le désaccord entre eux est beaucoup plus rare qu'on ne le croit. Le plus souvent ce désaccord n'est qu'apparent et dépend d'une erreur soit du clinicien, soit du bactériologiste.

2°) Sans doute il y a des cas qui ne peuvent être éclairés que par l'examen bactériologique ; le plus souvent le diagnostic clinique peut être posé avec certitude ou tout au moins avec une probabilité telle que pour la pratique elle équivaut à une certitude ;

3°) Quant au diagnostic bactériologique, il n'est certainement pas infaillible. Cependant, quand il est pratiqué

par une personne exercée, il lève en général le doute que peut laisser l'examen clinique.

Ces recherches ont permis d'avancer seulement dans les cas d'angines aiguës. On peut presque toujours, lors du premier examen, décider, rien qu'avec les données de l'exploration clinique, s'il faut ou s'il ne faut pas injecter tout de suite du sérum antidiphtérique.

Nous allons indiquer ici les symptômes sur lesquels se fonde cette décision.

*Valeur des divers symptômes des angines aiguës
pour le diagnostic*

Le diagnostic des angines aiguës se fonde sur trois sortes de symptômes :

- 1°) Les signes à révéler par l'examen de la gorge,
- 2°) Les manifestations locales concomitantes,
- 3°) Les symptômes généraux.

Les premiers sont de beaucoup les plus importants, les seconds ont parfois une haute valeur et les troisièmes sont les moins significatifs.

Parmi ces dernières considérations : la fièvre. Les angines aiguës s'accompagnent d'une élévation de température dont le degré, la forme et la durée sont très variables. On a avancé que des angines aiguës non diphtériques déterminent une température élevée alors que des diphtériques ne produisent qu'une fièvre modérée. Or il y a tant d'exceptions à cette règle qu'il ne faut pas la regarder comme exemple. On a soutenu aussi que dans l'angine diphtérique il y a une altération du visage qui fait défaut dans les angines non diphtériques ; or, cette altération ne s'observe que dans les angines diphtériques malignes ; dans les angines diphtériques communes, les plus

fréquentes, le faciès ne présente aucun caractère particulier.

Certaines manifestations locales concomitantes ont plus de valeur. Dans certains cas on s'aperçoit, là où l'aspect de la gorge laisse un doute, que leur existence peut être décisive. Par exemple la coexistence d'une angine à enduit blanc mal déterminée avec une laryngite qui a une tendance à éteindre la toux doit faire porter le diagnostic de diphtérie. Il en est de même lorsqu'une pareille angine coexiste avec un coryza déterminant de l'érythème érosif des narines et de la lèvre supérieure, surtout lorsque ce coryza prédomine d'un côté, et plus encore s'il s'accompagne d'un jetage séro-sanguinolent. Il en est de même lorsqu'une pareille angine détermine dès le début une très forte adénopathie cervicale, quoique ce symptôme soit déjà moins significatif. Enfin, il faut ajouter que l'apparition d'une angine à enduit blanc, mal déterminée dans un milieu où règne la diphtérie doit la faire considérer comme étant causée par celle-ci.

L'examen de la gorge. — Dans l'angine diphtérique, celle dont le diagnostic est le plus important est en général la pseudo-membraneuse, mais toutes les angines pseudo-membraneuses ne sont pas diphtériques. D'autre part, on a avancé que l'angine diphtérique peut revêtir toutes les formes de l'angine aiguë, même la forme de l'angine érythémateuse ou catarrhale. Il faut donc passer en revue les divers aspects objectifs de la gorge dans les angines aiguës ; à propos de chacun d'eux on doit rechercher s'il est vrai qu'il peut être déterminé par le bacille de la diphtérie et dans l'affirmative à quels signes on peut reconnaître sa nature ou tout au moins la soupçonner.

La question à résoudre est celle-ci : l'angine diphtérique

peut-elle revêtir la forme d'une angine rouge érythémateuse et catarrhale ?

On l'a soutenu en s'appuyant sur 3 ordres de faits. Dans le croup diphtérique qui n'est pas précédé d'une angine pseudo-membraneuse et qu'on appelle « croup d'emblée » la gorge est simplement un peu rouge. Cependant, dit-on, si onensemence le mucus qui recouvre sa muqueuse, on y démontre souvent la présence du bacille de la diphtérie. On a conclu qu'une angine rouge peut être diphtérique. Si le fait est exact quoiqu'il soit peut-être moins fréquent qu'on ne l'a avancé, la conclusion qu'on en tire n'est pas justifiée. Il ne prouve pas que la légère rougeur de la gorge qui existe en pareil cas soit due au bacille de la diphtérie. Il signifie peut-être simplement que des parcelles invisibles de l'exsudat laryngé se sont arrêtées sur le pharynx.

On a encore invoqué les cas où une angine pseudo-membraneuse diphtérique est précédée par une angine érythémateuse prolongée. Or, ces cas sont vraiment exceptionnels. En général la phase de rougeur prémembraneuse est très courante ; elle dure un jour, deux au plus. Ainsi en cas d'angine rouge lorsqu'après deux jours il ne s'est pas produit d'enduit blanc net et lorsqu'il n'y a aucune manifestation concomitante faisant soupçonner la diphtérie on peut rejeter l'existence de cette infection et ne pas injecter le sérum.

Mais le grand argument sur lequel on se base pour soutenir qu'une angine rouge et qui reste rouge peut être diphtérique, c'est que l'ensemencement du mucus qui recouvre la muqueuse montre dans certains cas la présence du bacille de la diphtérie. Or ces faits peuvent être interprétés tout autrement. Puisque nous savons que la gorge saine d'un sujet sain peut recéler le bacille de la

diphthérie en cas d'angine rouge, avec bacille de la diphthérie, il s'agit des porteurs de germes qui ont une angine vulgaire, dans la genèse de laquelle le bacille de la diphthérie n'a pas joué de rôle.

Donc, pratiquement une angine rouge qui reste rouge après 48 heures, qui ne s'accompagne d'aucune circonstance suspecte (coexistence avec une laryngite, un coryza à caractères spéciaux une adénopathie intense et précoce (apparition en milieu épidémique) ne doit pas être considérée comme diphthérique, elle n'exige pas l'injection de sérum.

ANGINES BLANCHES

C'est le groupe des angines blanches qui est le plus souvent important pour le diagnostic. En ne les envisageant qu'au seul point de vue des caractères de l'enduit blanc que revêt la muqueuse du pharynx on peut les diviser de la manière suivante :

- 1°) Angine pseudo-membraneuse,
- 2°) Angine pultacée,
- 3°) Angine lacunaire ou cryptique,
- 4°) Angine vésiculeuse ou pustuleuse,
- 5°) Angine ulcéro-membraneuse et gangréneuse.

1°) *Angines pseudo-membraneuses.* — Elles sont caractérisées par la production sur la muqueuse du pharynx d'un exsudat fibrineux qui forme une pellicule blanchâtre comme une sorte de couenne (angine couenneuse) et qu'on appelle une pseudo-membrane. En ce qui regarde le diagnostic, il est essentiel de bien définir la pseudo-membrane. C'est une pellicule blanchâtre étalée, d'étendue variable. Sauf, au début et à la fin de leur évo-

lution les fausses membranes sont adhérentes à la muqueuse sous-jacente qui saigne quand on cherche à les décoller. Enlevées ou expulsées elle se montrent solides, cohérentes. Tels sont les caractères des fausses membranes.

Or, une règle domine le diagnostic des angines aiguës : une angine pseudo-membraneuse primitive est presque toujours diphtérique. Donc si on peut établir qu'elle n'est pas due à la scarlatine, à la syphilis, à un phlegmon amygdalien, à une intervention thérapeutique, on a presque aucune chance de se tromper en la considérant comme diphtérique et en la traitant tout de suite par le sérum sans attendre le résultat bactériologique.

Bien qu'on puisse à la rigueur se passer de l'examen bactériologique pour traiter les angines ainsi définies, il sera toujours utile de le faire par la suite et même de le répéter quand il est négatif, parce que seul cet examen bactériologique permet de reconnaître les cas exceptionnels où une angine pseudo-membraneuse primitive n'est pas diphtérique.

Lorsqu'on se trouve en présence d'une angine pseudo-membraneuse qui complique la scarlatine ou la syphilis du pharynx, qui succède à l'amygdalotomie ou à une cautérisation de la gorge ou à un phlegmon de l'amygdale ; lorsqu'on se trouve en présence d'une angine lacunaire typique ou d'une angine de Vincent, on peut regarder l'existence de la diphtérie comme improbable. Cependant en raison des rares cas où l'on a observé la coexistence de ces états avec la diphtérie il faut toutes les fois qu'on le peut pratiquer l'examen bactériologique. Mais il ne faut pas toujours en attendre le résultat pour décider si on doit injecter du sérum. Si l'angine est survenue dans un milieu épidémique, si elle coexiste avec une laryngite, si

elle s'accompagne d'un coryza avec rougeur des narines et de la lèvre supérieure, jettage séreux et surtout séro-sanguinolent et plus particulièrement lorsqu'il y a une prédominance de ces signes d'un côté, il faut tout de suite injecter du sérum anti-diphtérique.

Il faut se diriger d'après les mêmes règles dans les angines caractérisées par ces enduits blancs dont il est difficile, au moins à un premier examen, de déterminer la nature.

2°) *Seconde espèce d'angines blanches : angines pultacées.* — Elles sont caractérisées par la présence sur les amygdales d'un enduit blanc ou blanc grisâtre à limites peu nettes, à surface inégale, sans adhérence à la muqueuse, friable, molle, parfois d'aspect crémeux. L'enduit pultacé n'a guère de tendance à l'extension ; il s'étend rarement hors de l'amygdale.

En ce qui regarde ses causes, l'angine pultacée paraît une forme ou un épisode des angines érythémateuses ou catarrhales.

3°) *Angine lacunaire ou cryptique.* — Elle est caractérisée par la formation d'un exsudat blanc dans les lacunes ou cryptes de l'amygdale.

En ce qui regarde la morphologie et le diagnostic, elle soulève une série de problèmes :

La diphtérie pharyngée peut-elle quelquefois revêtir la forme de l'angine lacunaire ? Le fait est rare mais exact. En pareil cas les choses se passent de la manière suivante. L'exsudat fibrineux qui détermine la diphtérie commence à se développer par les cryptes ou bien à la surface de l'amygdale. Mais cet exsudat quand il est fibrineux et diphtérique reste très rarement limité aux cryptes. En moins de 48 heures la fibrine se répand : les points

blancs, les petites lignes blanches deviennent des taches, des bandes blanches adhérentes et solides. La règle à suivre dans pareil cas, est la surveillance assidue durant 2 ou 3 jours. On ne doit pas badigeonner pour ne pas modifier l'aspect naturel de la gorge. Si après 48 heures les points blancs ne sont pas étendus il n'est pas nécessaire d'injecter du sérum. Cependant, il y a des exceptions à cette règle :

1) Il faut traiter tout de suite une angine lacunaire par la sérothérapie si elle est survenue en milieu épidémique ;

2) Si elle s'accompagne des signes d'une laryngite même légère (à moins qu'il ne s'agisse d'un adulte) ;

3) Si elle coexiste avec un coryza présentant les caractères assignés au coryza diphtérique ;

4) Si elle s'accompagne d'une adénopathie cervicale précoce et considérable.

Nous donnons ci-après quelques observations d'angines où notre conduite a été basée principalement sur les données de la clinique :

OBSERVATIONS

OBS. I. — *Angine pseudo-membraneuse. Bacilles moyens et longs.*

Ga... Jean, 6 ans et demi. Entré le 1^{er} décembre 1937, venant de l'Hospice des Enfants-Assistés. Le 6 décembre : il est pâle et fatigué. La température est à 38°5. L'examen de la gorge montre une fausse membrane sur la partie postérieure de l'amygdale gauche et un enduit blanchâtre disséminé sur l'amygdale droite. Il existe une adénopathie sous-angulo-maxillaire bilatérale.

D'après l'aspect clinique, nous portons le diagnostic d'angine diphtérique et nous pratiquons immédiatement la sérothérapie (40.000 unités de sérum).

L'ensemencement met en évidence des bacilles diphtériques moyens et longs. La guérison est rapide et sans incident.

OBS. II. — *Angine pultacée. Bacilles courts.*

Ne... Rachel, 12 ans. Porteur de germes (bacilles longs), entrée le 16 novembre 1937, venant de l'hôpital Trousseau. Le 26 décembre, l'examen de la gorge montre un enduit pultacé bilatéral. Il n'y a pas d'adénopathie nette. La température est de 38°8.

Nous portons le diagnostic d'angine pullacée banale et ne faisons pas de sérum. L'examen du prélèvement montre au moment de l'angine des bacilles courts. La guérison survient sans incident.

OBS. III. — *Angine érythémateuse. Bacilles courts.*

Ro... Odette, 12 ans. Porteur de germes (bacilles moyens). Entrée le 19 novembre 1937 venant de l'hôpital Trousseau. Le 27 décembre, ascension thermique brusque à 40°3. A l'examen, la gorge est d'une rougeur diffuse. Il n'y a pas d'adénopathie. Nous portons le diagnostic d'angine érythémateuse banale chez un porteur et nous ne faisons pas de sérum. L'ensemencement montre des bacilles courts. La guérison survient sans incident.

OBS. IV. — *Angine pullacée. Bacilles longs et moyens*

Ma... Georges, 12 ans. Entré le 6 janvier 1938, venant de l'hôpital Trousseau. Le 22 février, il se plaint de la gorge. La température est à 40°. A l'examen, le pharynx est d'une rougeur diffuse. Les jours suivants on note l'existence d'un enduit pullacé. Nous portons le diagnostic d'angine banale et ne faisons pas de sérothérapie. Le prélèvement révèle l'existence de bacilles longs et moyens. La réaction de Schick se révèle positive. La guérison survient sans incident.

Dans ces quelques cas pris pour exemple, le traitement a été basé uniquement sur les données de la clinique. Dans l'observation IV il y a un fait particulier : il s'agit d'une angine banale chez un porteur de germes, qui est réceptif à la diphtérie. Cette observation soulève la question très intéressante des sujets à réaction de Schick po-

sitive, c'est-à-dire pleinement réceptif et porteur de bacilles diphtériques virulents.

Les porteurs de germes à réaction de Schick positive existent indiscutablement.

Si, dans de nombreux cas la preuve de la virulence du bacille envers le cobaye n'est pas faite, pour d'autres cette preuve existe.

Ainsi MAYER, sur 7 porteurs à réaction de Schick positive pratique des inoculations au cobaye : il constate 3 porteurs de bacilles virulents qui tuent l'animal, 4 porteurs de bacilles non virulents. Nous avons obtenu nous-même des faits analogues.

Il existe donc un petit nombre d'enfants en état d'équilibre instable, porteur de l'agent de la maladie, et présentant l'état humoral propre à la contracter.

Cet état d'équilibre instable apparaît dans les observations de J. RENAULT et P.-P. LÉVY. Sur 14 porteurs de germes à réaction de Schick positive, 10 restent indemnes durant un temps variable, qui font une diphtérie typique. Cette angine diphtérique survient à l'occasion d'une maladie intercurrente touchant la muqueuse pharyngée : scarlatine, rougeole, coqueluche. Les 4 porteurs qui sont restés bien portants n'ont présenté aucune de ces maladies intercurrentes.

Ces cas tendent à montrer que la réceptivité du terrain et la présence du germe virulent ne sont pas suffisants pour expliquer l'apparition d'une angine diphtérique : il faudrait la réunion de trois causes essentielles :

- 1) présence du germe virulent ;
- 2) réceptivité antérieure,
- 3) préparation de la muqueuse.

D'ailleurs depuis longtemps, comme les traités classiques en font foi, la lésion de la muqueuse a toujours été considérée comme une cause favorisante de la diphtérie.

En résumé, nous voyons qu'une part importante des porteurs de germes est immunisée contre la diphtérie, une part aussi importante héberge des bacilles non virulents, mais il reste une catégorie d'enfants réceptifs et porteurs de germes virulents auxquels il faut toujours penser quand on ne connaît pas encore les réactions humérales du porteur atteint d'angine.

CONCLUSIONS

1. — Chez un porteur de bacilles diphtériques, l'apparition d'une angine blanche soulève des problèmes d'autant plus délicats à résoudre qu'ils ont une sanction thérapeutique.

2. — La plupart des angines survenant dans ces conditions ne sont pas diphtériques même s'il s'agit d'angines pseudo-membraneuses, comme en témoigne la constatation d'un taux antitoxique élevé dans le sérum.

3. — Cependant, certaines angines sont nettement diphtériques comme le prouvent l'absence complète ou le faible taux d'antitoxines dans le sérum et l'effet rapide de la sérothérapie.

4. — Pour le diagnostic, l'étude bactériologique n'apporte que peu d'aide, car il est possible de trouver au cours des angines, certainement non diphtériques, toutes les formes de bacilles, en particulier des bacilles longs à pouvoir pathogène élevé pour le cobaye.

5. — De même la réaction de Schick ne fournit pas, même quand il est possible de la pratiquer avant de prendre une décision, des renseignements absolus ne montrant parfois qu'une immunité limite.

6. — Seuls, les signes cliniques permettront d'affirmer ou d'écarter le diagnostic d'angine diphtérique. En

présence d'une angine pseudo-membraneuse nette avec adénopathie sous angulo-maxillaire, il faudra toujours pratiquer la sérothérapie anti-diphtérique.

7. — Cette sérothérapie sera en outre toujours pratiquée en cas d'apparition de rougeole ou de scarlatine chez un porteur de germes. Cette précaution pourra éviter l'éclosion d'une diphtérie chez un sujet en équilibre instable.

8. — Chez tous les sujets à réaction de Schick positive, il faudra pratiquer en outre la vaccination par l'anatoxine de Ramon qui est à la base de toute prophylaxie sérieuse de la diphtérie.

VU : *Le Doyen,*
TIEFFENEAU.

VU : *Le Président de la Thèse.*
R. DEBRÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 STEVENIN (H.). — Les angines chez les porteurs de bacilles diphtériques. *Bull. Soc. Méd. de Paris*, 26, 1, 1917.
- 2 DEBRÉ, RAMON et THIROLOIX. — Etude biologique sur la diphtérie. *Annales de Médecine*, 1, 951, tome I^{er}.
- 3 ARTIN. — Porteurs de germes. Etude et traitement. *Thèse*, 1927, n° 419, tome II.
- 4 BOISSIN. — La diphtérie et les porteurs de germes. *Thèse*, 1935, n° 908, tome IX.
- 5 MEERSSMAN et RENARD. — La diphtérie chez les sujets à réaction de Schick négative. *La Presse Médicale*, 10 avril 1935, n° 29.
- 6 MARFAN. — Le diagnostic des angines aiguës.
- 7 RENAULT (J.) et LÉVY (P.-P.). — *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 11 juin 1920.
- 8 RENAULT (J.) et LÉVY (P.-P.). — Sur la diphtérino-réaction. *Annales de Médecine*, 1920, tome VII.
- 9 MEYER (H.). — OErhalten der Diphterie bacillen trägers zur Schicksréaction. *Klinischen Wochenschrift*, 19 mars 1926.
- 10 ROUCHE (P.). — Les porteurs de bacilles diphtériques. *Thèse*, 1913.

- 11 LEREBoullet et BOULANGER. — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie.
- 12 COSTA et TROISIER. — Les porteurs de bacilles diphtériques. *Compte rendu Soc. Biol.*, Paris, 1918, page 1005.
- 13 ZOELLER. — Le facteur constitutionnel de la réceptivité à la diphtérie. *Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 10, VII, 1931.
- 14 FRIEDMANN. — L'infection latente de la diphtérie. *Annales de Médecine*, tome XXIX, n° 5, mai 1931, page 509.
- 15 PÉRIVIER. — De l'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie. *Thèse*, 1925.

